Besonderheiten der Opioid-Agonisten-Therapie mit Diacetylmorphin und Hydromorphon

24. Substitutions-Forum

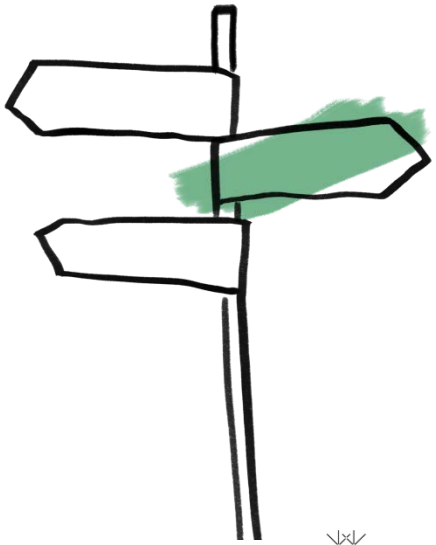
14. Mai 2022

Dr. med. Maximilian Meyer
Abteilung Janus
UPK Basel

Universität Basel

UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

1. **Rationale und Geschichte schnellanflutender Agonisten**
2. **Verfügbarkeit und politische Situation**
3. **Diacetylmorphin**
4. **Hydromorphon**



Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Warum benötigt es schnellanflutende Opioidagonisten?

› Global: nach 4 bis 6 Monaten haben 43% aller BUP und 34% aller MTD Patienten die Behandlung abgebrochen. (Klimas et al., 2021)

› Der Wegfall von Entzugssymptomen (withdrawal relief) ist für einen Teil der Patienten nicht ausreichend.

› Craving nach psychotroper Wirkung von Opioiden: High, Flash, Knall, Rush...

=> Beikonsum oder Therapieabbrüche

Individuelle Schäden	Gesellschaftliche Schäden
• injektionsbedingte Schäden • Delinquenz • Gesellschaftliche Marginalisierung	• Belastung des Gesundheitssystems • Repressionskosten (Verfahren/Strafvollzug) • Sozialsystem-Belastung

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Die frühen Anfänge

England im 19. und 20. Jahrhundert

Seddon, T. (2020) Prescribing heroin: John Marks, the Merseyside clinics, and lessons from history. International Journal of Drug Policy. 78:102730. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102730

› Francis Anstie argumentierte bereits 1871 für die OAT:

« prolonged low-dosage prescription of morphine, in the face of a 'fully-formed morphia-habit, difficult or impossible to abandon' does not represent 'any evil, under the circumstances' »

› 1926: «The British System» als Antwort auf den «Dangerous Drug Act»

« Whilst withdrawal methods might usually be preferable, there remained a class of addicts for whom the 'indefinitely prolonged administration of morphine or heroin' was necessary to allow them to live a 'normal and useful life' »

› 1967: Beschränkung auf lizensierte Ärzte → Methadon verdrängt Heroin

› John Marks als Wegbereiter – 1989: Besuch von A. Uchtenhagen

Drugs from the clinic or drugs from the mafia?

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Platzspitz, 1989 / 1990
(Schweizerisches Sozialarchiv / Keystone)

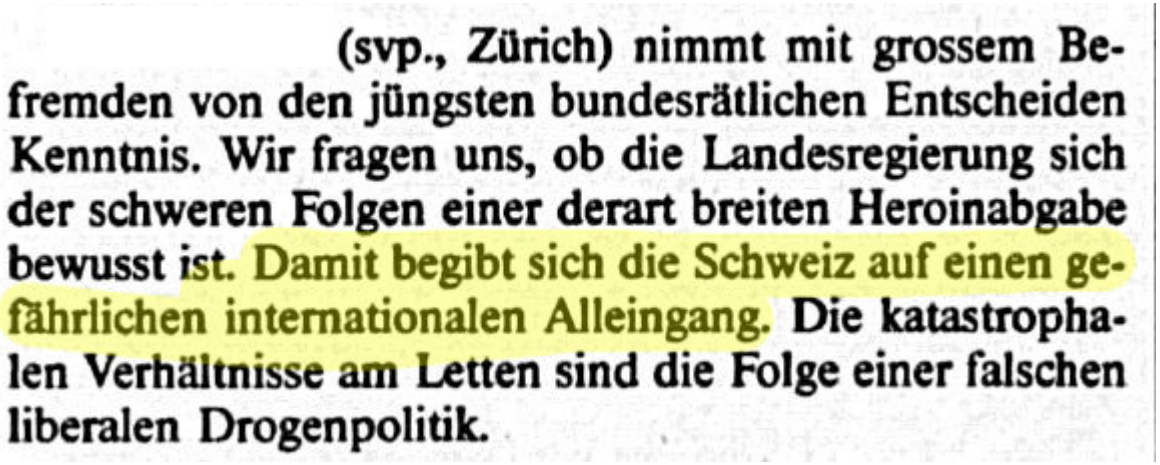
Bahnhof Letten, 1993
(Keystone)

Warum benötigt es schnellanflutende Opioidagonisten?

› Repressive Ansätze von Verbot der Abgabe von sauberem Spritzenmaterial bis zur polizeilichen Auflösungen erfolglos.

› Streng reglementierte Abgabe von pharmazeutischem Heroin

› Politische Kontroverse



(svp., Zürich) nimmt mit grossem Befremden von den jüngsten bundesrätlichen Entscheiden Kenntnis. Wir fragen uns, ob die Landesregierung sich der schweren Folgen einer derart breiten Heroinabgabe bewusst ist. Damit begibt sich die Schweiz auf einen gefährlichen internationalen Alleingang. Die katastrophalen Verhältnisse am Letten sind die Folge einer falschen liberalen Drogenpolitik.

(NZZ, 07.10.1994)

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Review article

Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction†

John Strang,* Teodora Groshkova,* Ambros Uchtenhagen, Wim van den Brink, Christian Haasen, Martin T. Schechter, Nick Lintzeris, James Bell, Alessandro Pirona, Eugenia Oviedo-Joekes, Roland Simon and Nicola Metrebian

"SIH is found to be an effective way of treating heroin dependence refractory to standard treatment. SIH may be less safe than MMT and therefore requires more clinical attention to manage greater safety issues."

- 12-month retention: 67-88%
- Less illicit substance use in HAT when compared to methadone
- Improvement of mental and physical health

Experimental subjects also significantly reduced their illegal income and drug expenses and committed fewer drug and property related offences. (Perneger et al. 2010)

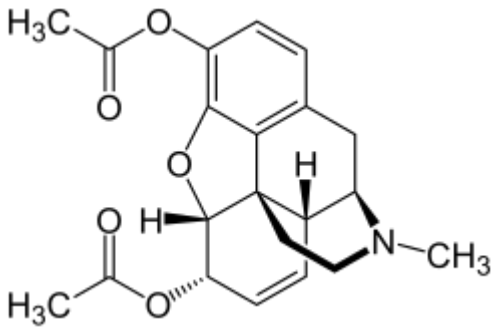
Verfügbarkeit von DAM und politische Situation

Länder die eigene RCTs durchgeführt haben	Länder mit HeGeBe-Zulassung	Länder die HeGeBe evaluieren
• Schweiz • Deutschland • England • Niederlande • Kanada • Spanien • Belgien	• Schweiz • Deutschland • England • Niederlande • (Kanada) • (Spanien) • Dänemark • Luxemburg (p.o.)	• Norwegen (2021: Trial - 5 Jahre) • Schottland (Pilotprojekt, geplanter Abschluss 2023)

ABER: unterschiedliche Versorgungslage. In der Schweiz sind ca. 10% aller OAT-Patienten in HeGeBe. In England und Spanien < 0.01%. (Uchtenhagen 2017)

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Diacetylmorphin



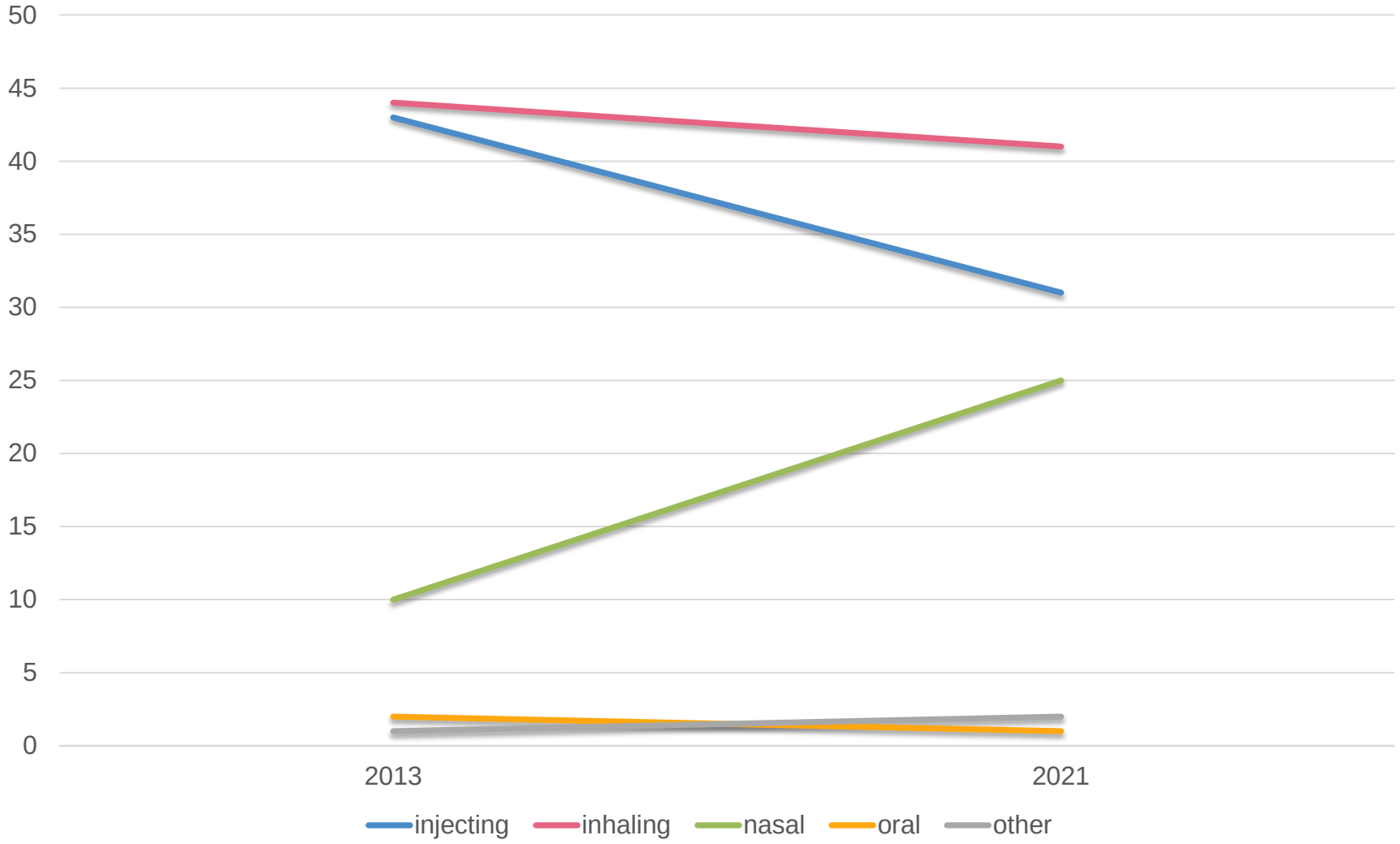
› i.v.: DE
› i.v. + p.o.: CH
› **i.v. + p.o. + ih: NL**

› Aber die Patientenpopulation altert
  › COPD ↑↑
  › Venenstatus ↓↓↓

› off-label: i.m.
› Nasal als weniger schädliche Alternative?

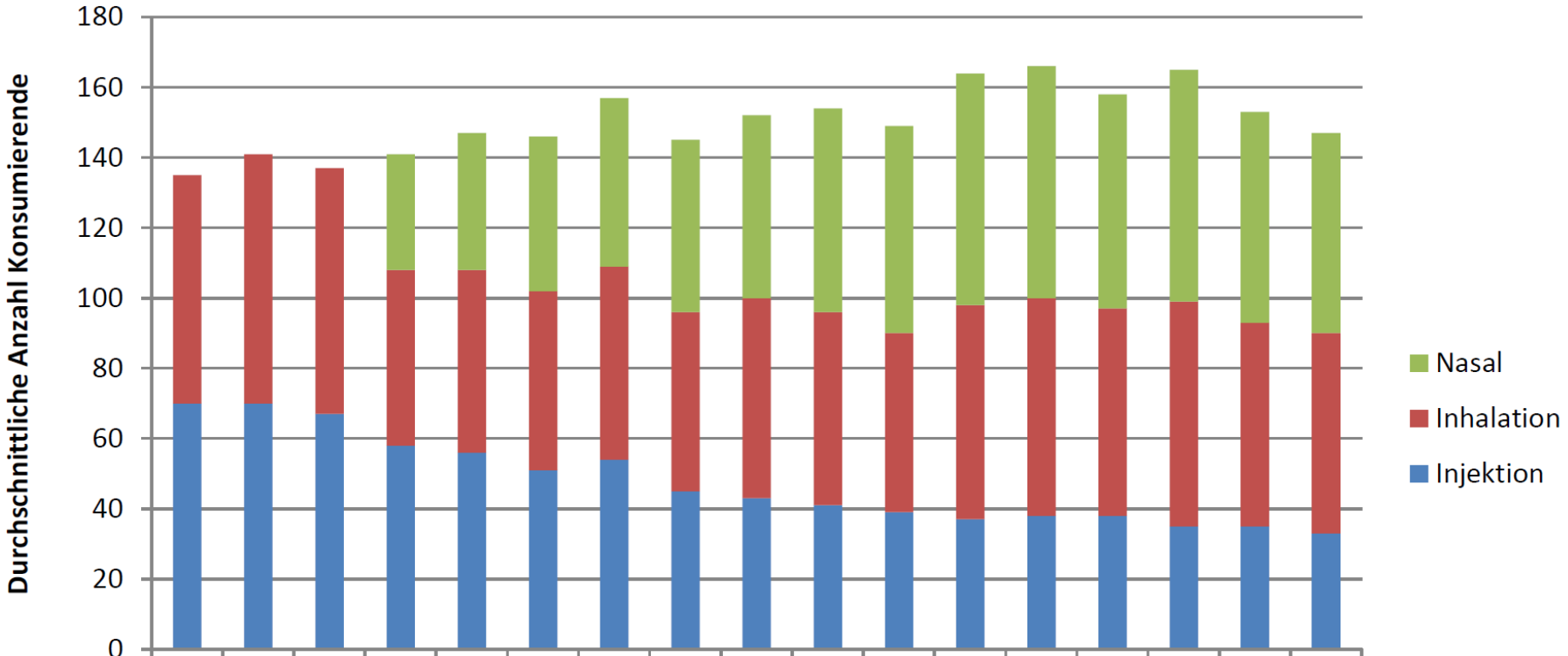
Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Routes of opioid administration of patients entering treatment (EMCDDA)



Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

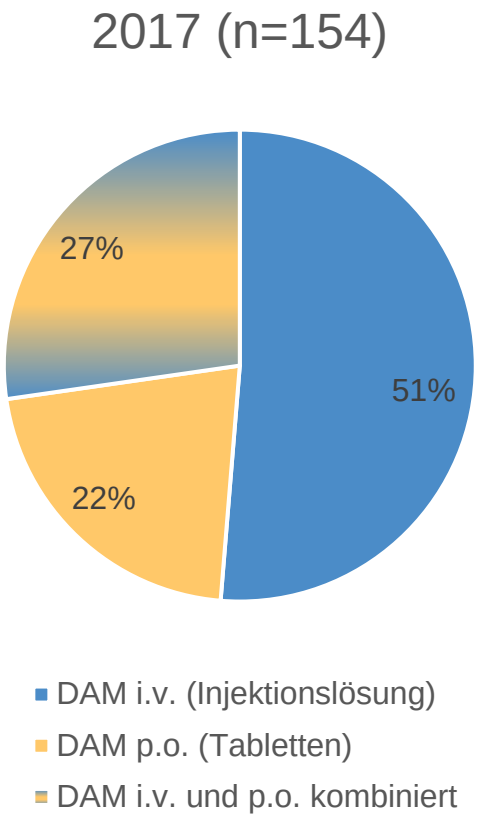
Kontakt- & Anlaufstellen Basel

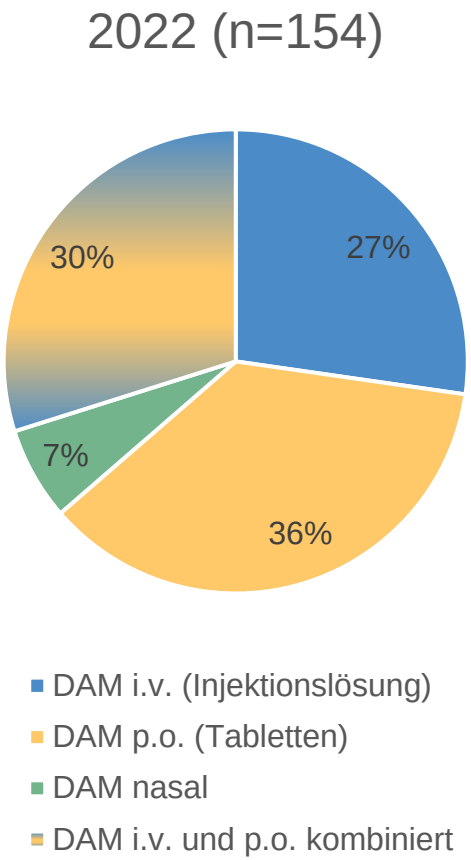


	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nasal				33	39	44	48	49	52	58	59	66	66	61	66	60	57
Inhalation	65	71	70	50	52	51	55	51	57	55	51	61	62	59	64	58	57
Injektion	70	70	67	58	56	51	54	45	43	41	39	37	38	38	35	35	33

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Bezugsformen DAM Abteilung Janus





Wie schnell muss die Anflutung stattfinden?

		T1/2	Tmax	F(%)
IV	Heroin	1.3-3.8 min	2 min	100
	6-AM	22 min	0.3-2.7 min	n.a.
	Morphin	3 h	3.6-7.8 min	n.a.
Oral (IR)	Heroin	-	-	-
	6-AM	-	-	-
	Morphin	3 h	76 min	46
Nasal	Heroin	4.2-5.4 min	**4-4.8 min**	-
	6-AM	-	10 min	n.a.
	Morphin	2.3 h	20-40 min	n.a.
Inhalation	Heroin	3.2-3.3 min	2 min	52.3-100
	6-AM	5.4-26 min	2 min	n.a.
	Morphin	(19-)184 min	2-8 min	n.a.
IM	Heroin	5.4-7.8 min	**4-4.8 min**	346 (AUC)
	6-AM	-	6 min	120
	Morphin	-	17 min	120

(Rook et al., 2006; Girardin et al., 2003; Comer et al., 1999)

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Die nasale OAT

› Multicenter Beobachtungsstudie - PI: Marc Vogel
› Zielgruppe:
  › Primäre Sniffer (und Folienraucher?)
  › Patienten mit schlechtem Venenstatus
  › Patienten, die eine risikoärmere Applikation anstreben
  › Patienten mit Tablettenschmuggel (Parenterale Einnahme zuhause?)
  › Patienten die mit oraler Anflutungsgeschwindigkeit unzufrieden sind
  › Patienten mit COPD

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

4-week retention (n=44)

W4: How do you want to use i.m. heroin from now on?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	continue	2	4.5	4.5	4.5
	do not use	42	95.5	95.5	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

W4: How do you want to use p.o. heroin from now on?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	continue	26	59.1	59.1	59.1
	stop	2	4.5	4.5	63.6
	begin / return to	2	4.5	4.5	68.2
	do not use	14	31.8	31.8	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

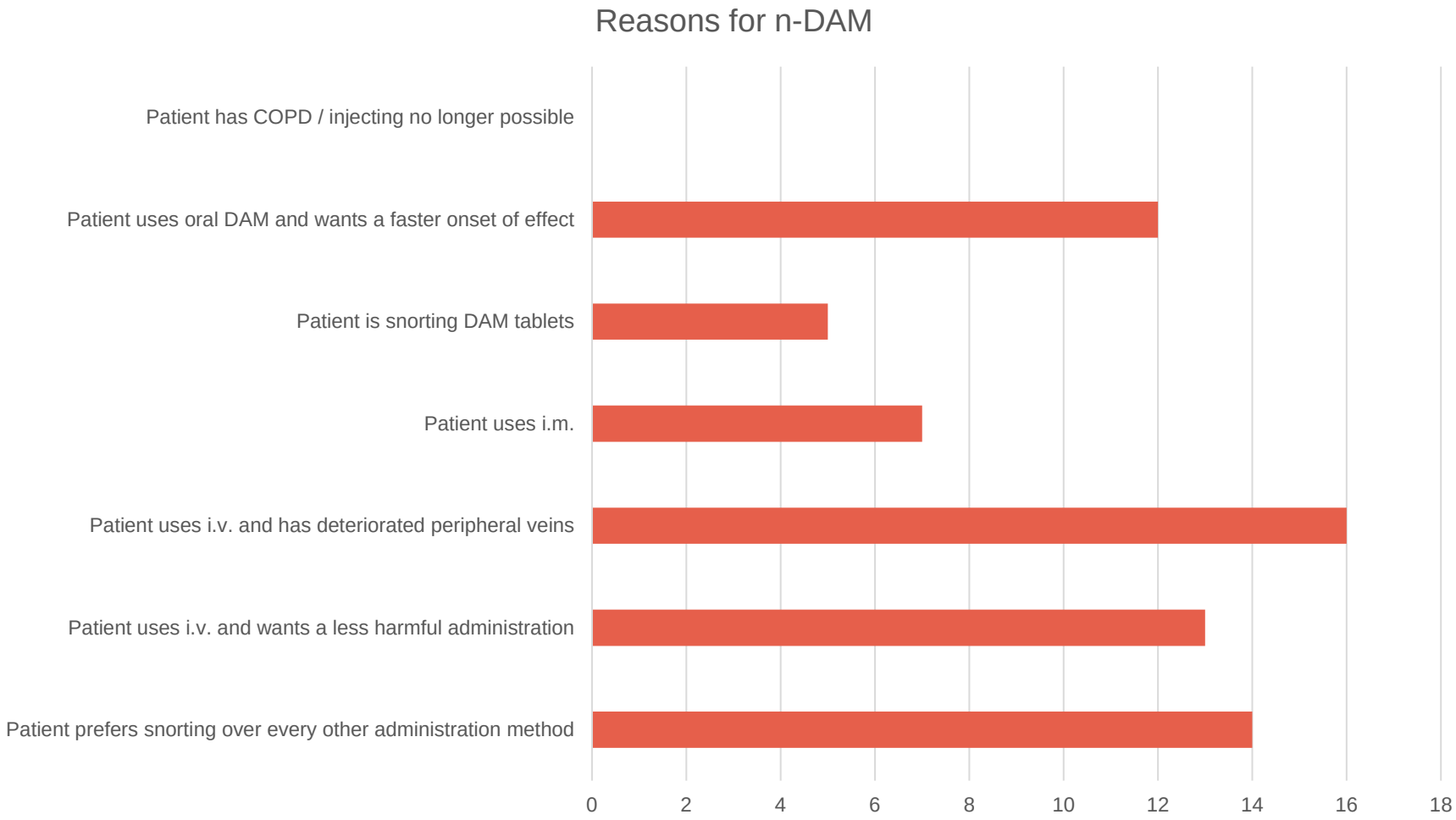
W4: How do you want to use i.v. heroin from now on?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	continue	9	20.5	20.5	20.5
	begin / return to	1	2.3	2.3	22.7
	do not use	34	77.3	77.3	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

W4: How do you want to use nasal heroin from now on?

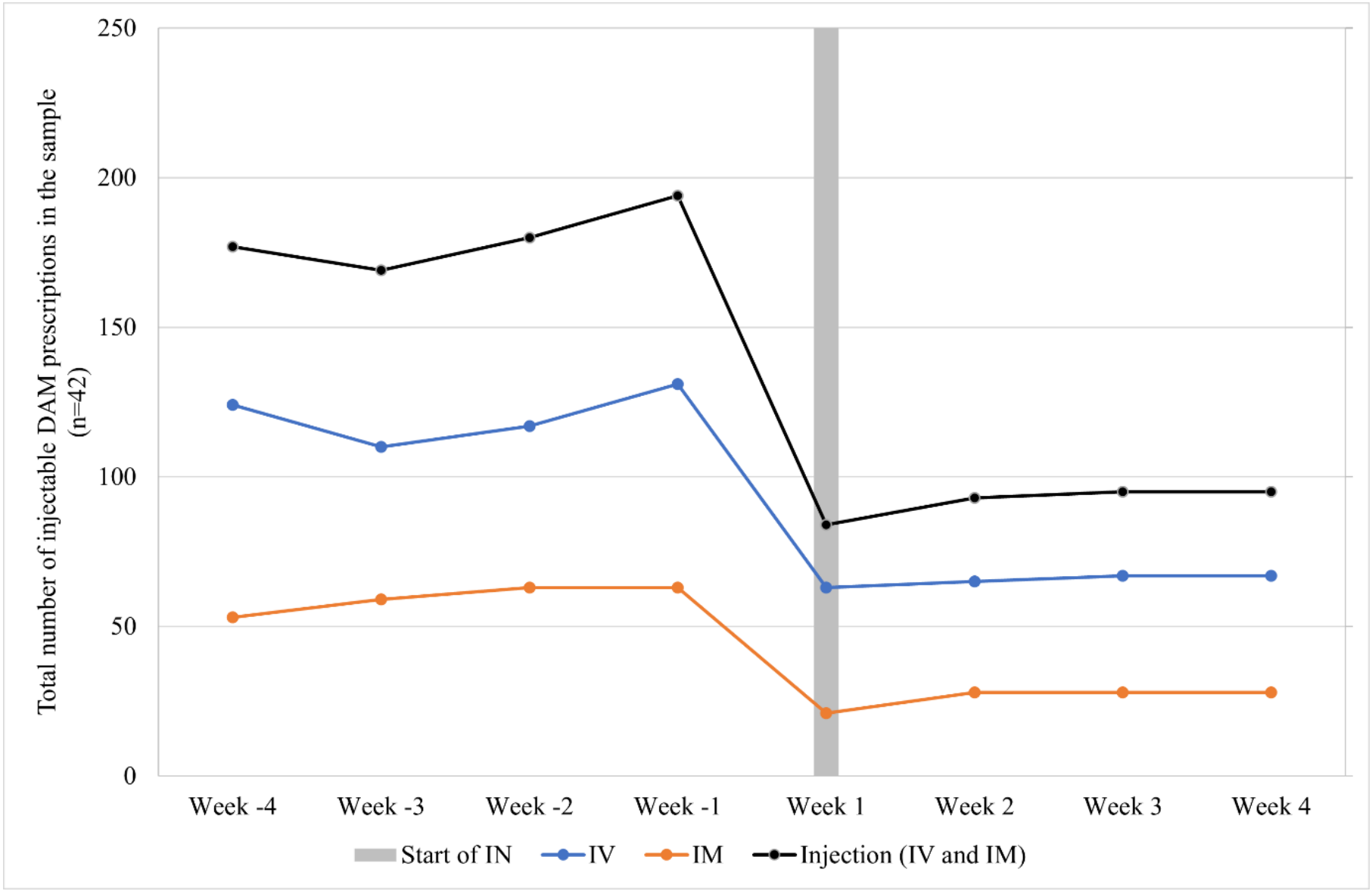
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	continue	40	90.9	90.9	90.9
	stop	4	9.1	9.1	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

Preliminary data (n=34)



Other reasons: cosmetic, risk of amputation, depression, new prescription of antikoagulant, Indurations following 20 years of i.m. use

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel



Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Intramuskuläre Applikation

Bei Gebrauch illegaler Substanzen unbeliebt – eher “missed hit”. (Hope et al. 2016)

Off-label Anwendung in der iOAT (HAT) in der Schweiz und Kanada aber häufig.

› Zweite Wahl bei schlechtem Venenstatus

Regarding overdose events, 41.9% (n=13) of 31 respondents answered to have had experienced such an event, but only 16.7% (n=2) stated that it happened due to IM injection. (Meyer et al. 2021)

Complication (n=14)	n	%
Indurations	10	71.4
Pain at injection site	5	35.7
Muscle pain	5	35.7
Haemorrhage	3	21.4
Infection	1	7.1
Hitting nerves	1	7.1

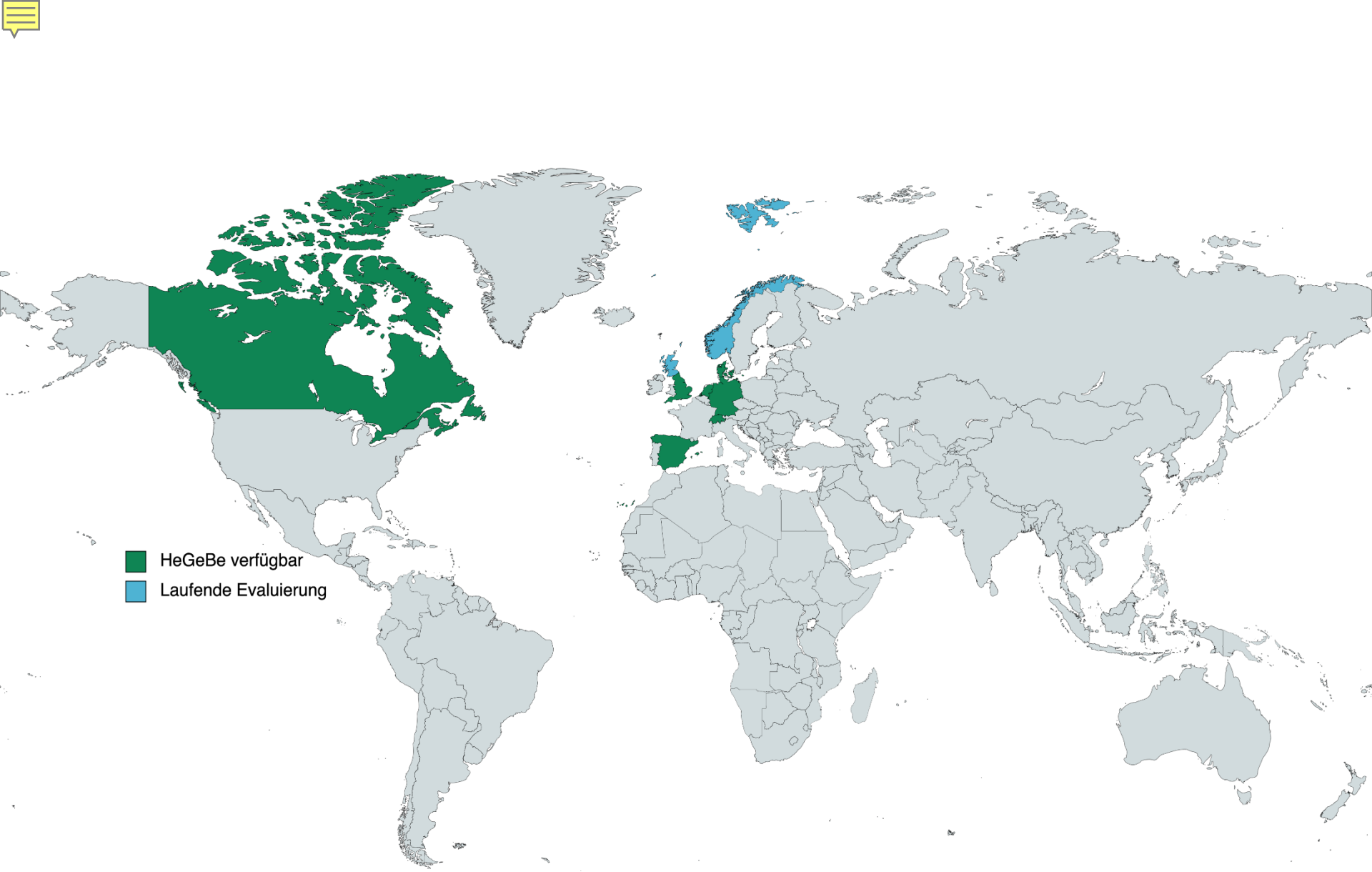
What complications are patients in iOAT with i.m. injections experiencing? (Meyer et al. 2021)
43.8% (n=14) of patients (n=32) experienced any kind of complication

DAM: Gesellschaftliches und politisches Stigma

› HeGeBe wurde trotz hervorragender Evidenz nur in wenigen Ländern zugelassen.
  › Fehlender politischer Wille?

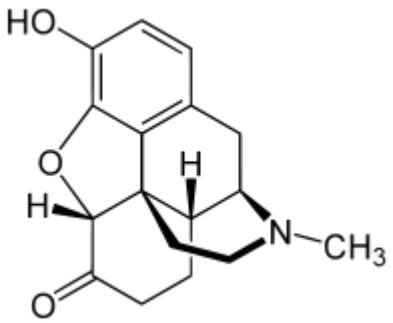
› Therapie der zweiten Wahl
  › (medizinisch unbegründete) Behandlungsvoraussetzungen erschweren Patientenaufnahme

› Gesetzlich strenger reguliert als traditionelle OAT
  › Mitgaben nur „ausnahmsweise“ und unter strengen (politischen) Kriterien



Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Der (politische) Ausweg Hydromorphon?



- µ-Opioidrezeptoragonist, 1921 in D synthetisiert
- In geringem Masse auch aktive Metaboliten, aber weniger als bei Morphin
- 10x lipophiler als Morphin, 2x weniger lipophil als Heroin
- 5-7x potenter als Morphin, 3-4 mal potenter als DAM
- Kein Abbau durch CYPs im Vergleich zu Buprenorphin und Methadon (problematisch bei Leberschädigung)
- weniger Wechselwirkungen durch geringere Plasmaeiweissbindung

- Formulierungen und Pharmakokinetik
  - p.o.: immediate release: Wirkonset nach 30 min, Dauer 4h
  - p.o.: sustained release: max Wirkung nach 5h, Dauer 12-24h
  - i.v.: Wirkonset nach 5 min, maximal nach 8-20 min
  - Orale Bioverfügbarkeit: 20-30%: i.v. Dosis 3-5x geringer als p.o.

- Der ideale Agonist?
  - Kurz wirksam
  - rasch anflutend
  - intravenös, oral und nasal applizierbar

Verfügbare Produkte

› Tropfen: Hydromorphon Streuli® (CH): 1.3 mg = 10 mg Mo,
› IR: Palladon® (CH, DE)1.3 / 2.6 mg p.o. alle 4 h
› SR: Palladon® ret (CH, DE) 4 / 8 / 16 / **24 mg** Hydal® (Ö) p.o. alle 12 h
› SR: Jurnista® (CH, DE) 8 / 16 / **32 mg** p.o. alle 24 h
› IV/SC: Palladon INJECT® (CH, DE) Hydagelan® (Ö) **2-50 mg/ml**,
› Suppositorien (USA), nasal (nicht zugelassen)

NAOMI-Studie

	i.v. DAM (n=115)	i.v. HDM (n=25)
Retention	101 (87.8%)	22 (88%)

(Oviedo-Joekes et al., 2010)

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

NAOMI-Studie

Können Patienten unterscheiden, ob sie DAM oder HDM erhalten?

Type of opioid the patient thought he or she received during treatment	DAM (n = 115)	HDM (n = 25)	Total (N = 140)
Heroin definitely	53 (46.1)	8 (32.0)	61 (43.6)
Heroin possibly	18 (15.7)	8 (32.0)	26 (18.6)
Not sure	22 (19.1)	4 (16.0)	26 (18.6)
Dilaudid possibly	9 (7.8)	3 (12.0)	12 (8.6)
Dilaudid definitely	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (2.1)
No data *	10 (8.7)	2 (8.0)	12 (8.5)

(Oviedo-Joekes et al., 2010)

Universität Basel
UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Original Investigation

Hydromorphone Compared With Diacetylmorphine for Long-term Opioid Dependence
A Randomized Clinical Trial

Eugenia Oviedo-Joekes, PhD; Daphne Guh, MSc; Suzanne Brissette, MD; Kirsten Marchand, BSc; Scott MacDonald, MD; Kurt Lock, BA; Scott Harrison, MA; Amin Janmohamed, MSc; Aslam H. Anis, PhD; Michael Krausz, MD; David C. Marsh, MD; Martin T. Schechter, MD

› RCT DAM i.v. vs. Hydromorphon i.v. (n=202)
› Dosierung: DAM i.v. : HDM i.v. ≈ 2 : 1
› 49% der HDM-Gruppe dachten, sie bekommen DAM oder waren unentschlossen
› 64% der DAM-Gruppe dachten, sie bekommen HDM oder waren unentschlossen
› Entspricht der zufällig erwarteten Verteilung

Variable	Total (N = 202)	Total (Mean) or No. (%)		Hydromorphone vs Diacetylmorphine Relative Risk or Rate Ratio (95% CI)
		Hydromorphone Hydrochloride (n = 100)	Diacetylmorphine Hydrochloride (n = 102)	
Days receiving injectable medications, mean (SD)	165.51 (48.98)	166.53 (44.96)	164.52 (52.83)	NA
Injections received, mean (SD)[b]	423.02 (147.39)	410.27 (140.21)	435.53 (153.76)	NA
Diacetylmorphine equivalent dose received, mean (SD), mg[c]	NA	522.36 (208.04)	506.41 (205.49)	NA
AEs				
Total AEs	1375	596 (5.96)		
Total AEs with some relationship to the treatment	559	206 (2.06)		
Participants with AEs	189	94 (94.0)		
Participants with related AEs	128	48 (48.0)		
Most common related AEs				
Drowsiness	187	36 (0.36)		
Minor or moderate histamine reactions[d]	178	111 (1.11)		
SAEs				
Total SAEs	47	14 (0.14)	33 (0.32)	0.43 (0.20-0.93)
Total SAEs with some relationship to the treatment, all resolved with no sequelae	29	5 (0.05)	24 (0.24)	0.21 (0.06-0.69)
Participants with SAEs	3	11 (11.0)	22 (21.6)	0.51 (0.26-1.00)
Participants with related SAEs	18	3 (3.0)	15 (14.7)	0.20 (0.06-0.68)
Deaths, none related to study medications	2	0 (0.00)	2 (0.02)	NA
Most common related SAEs				
Seizures[e]	11	0 (0.00)	11 (0.11)	NA
Opioid overdoses[f]	14	3 (0.03)	11 (0.11)	0.28 (0.07-1.17)

There were 29 SAEs considered to have some relationship with the injection medication, 5 in the hydromorphone group and 24 in the diacetylmorphine group (rate ratio, 0.21; 95% CI, 0.06-0.69). **Seizures** and **overdoses** accounted for 25 of the 29 related SAEs.

Hydromorphon als weniger stigmatisierende Alternative?

› Kein substanzbezogenes Stigma wie bei Diacetylmorphin/Heroin
› Verfügbar in vielen Darreichungsformen
› Alternative in Ländern ohne HeGeBe-Zulassung
› Mitgaben weniger streng reguliert als bei DAM?
› Weniger einschränkendes Behandlungssetting als in der HeGeBe?
  › Können mit HDM Patienten erreicht werden, denen die HeGeBe-Strukturen zu eng sind?

p.o. HDM sehr wahrscheinlich ein geeigneter Agonist - Studien wurden jedoch zu i.v. HDM durchgeführt…

Und die Kosten?

› Palladon ret. 24mg 30 Stk: 111 CHF / Hydal ret. 24mg 30 Stk: 28 €
› 1 Packung entspricht einer möglichen Tagesdosis…

› Vergleich eine Diaphin-Tablette (200mg): 1.50-2CHF

Abschliessende Überlegungen & Ausblick

› Schnellanflutende Agonisten sind notwendig um Pat. für eine Behandlung zu gewinnen, die mit der traditionellen OAT nicht erreicht werden

› Aber Hürden bei
  › Behandlungsaufnahme (Aufnahmekriterien)
  › Behandlungssetting (Mitgaben)
  › Verfügbaren Applikationsformen

› **Die politischen Überregulierungen sind medizinisch nicht begründbar**
  › Sind die Zulassungskriterien und der strikte Behandlungsrahmen in der HeGeBe sinnvoll? Gute Erfahrungen mit Mitgabe-Lockerungen während der CoV-19-Pandemie in Basel. (Meyer et al. 2022)

› Ziel: Individualisierung und Entstigmatisierung der Behandlung
  › Nasale Applikation von Agonisten
  › p.o. Hydromorphon als weniger strikt regulierte Alternative zu DAM?

› Weiterhin kein gutes Angebot für Folienraucher (chasing the dragon)

› US Opioid Epidemic: Kommt Fentanyl nach Europa?

Danke für die Aufmerksamkeit!

Maximilian Meyer
UPK, Abteilung Janus: Zentrum für heroingestützte Behandlung

UPK Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27, 4002 Basel
Telefon +41 61 325 51 11, Fax +41 61 325 55 12
info@upk.ch, www.upk.ch

Universität Basel

UPK Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel